Al Collega
Prof. Pio Foà
in segno di stima e amicizia
l'A.

CONTRIBUZIONE ALLA PATOLOGIA

DEL

TESSUTO EPITELIALE CILINDRICO

PEL PROFESSORE

LUIGI GRIFFINI

TORINO
VINCENZO BONA
Tip. di S. M. e de' RR. Principi

1884

CONTRIBUZIONE ALLA PATOLOGIA

DEL

TESSUTO EPITELIALE CILINDRICO

PEL PROFESSORE

LUIGI GRIFFINI

TORINO

VINCENZO BONA

Tip. di S. M. e de' RR. Principi

—

1884

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. VIII. N. 1.

CONTRIBUZIONE
ALLA
PATOLOGIA DEL TESSUTO EPITELIALE CILINDRICO

STUDIO SPERIMENTALE

DEL PROFESSORE

Luigi GRIFFINI

(Tav. I e II).

Di buona parte di questo studio sperimentale, che io feci già da tempo sotto la direzione del chiarissimo mio maestro, il Prof. Bizzozero, io ho già fornito sommariamente in due comunicazioni preventive (1) i principali risultati; e specialmente nella seconda di queste ho dato una descrizione di tali risultati così *precisa* ed *estesa*, che non doveva più dubitare d'essermene assicurata la priorità. Questa naturale convinzione, e il vivo desiderio di poter in seguito completare questo mio studio, specialmente riguardo ad alcune particolari questioni che richiedevano ricerche su un terreno più opportuno di quello, che potevano offrire i mammiferi, finallora esclusivamente impiegati nelle mie esperienze, e d'altro lato l'essermi trovato, per seguire un altro ordine di studii, impegnato

(1) « Contribuzione alla Patologia generale del tessuto epitelico cilindrico » (*Gazzetta delle Cliniche di Torino,* luglio 1874).
Idem. « Seconda comunicazione preventiva » (Luglio 1875. *L'Osservatore, Gazzetta delle Cliniche di Torino*).

in numerose ricerche, mi hanno costretto a ritardare così tanto la pubblicazione del lavoro per esteso, corredato di opportune figure. Quando io intrapresi quello studio, quasi nulla si sapeva circa le alterazioni di questo epitelio, benchè rivesta mucose che assai di frequente sono colpite da processi patologici svariati; *nulla affatto era poi dimostrato sulla possibilità di una riproduzione e sul modo con cui si effettuava*. Posso perciò asserire d'aver iniziato le mie ricerche su un terreno quasi vergine, e riferendomi a quel tempo nulla avrei da esporre, specialmente riguardo il processo di riproduzione, intorno a lavori antecedenti sullo stesso argomento da me preso a trattare. È però con dispiacere che attualmente io constato pubblicati in Austria due lavori del Dottore Otto Drasch, nel primo dei quali, « *Die physiologische Regeneration des Flimmerepithels der Trachea* (Wiener Sitzungsb. — Bd. 80, III Abth.) » pubblicato nell'ottobre 1879, non è *fatta alcuna menzione dei risultati da me ottenuti* 3 e 4 *anni prima di lui sulla riproduzione dell'epitelio vibratile tracheale*, sebbene questi risultati fossero stati segnalati tosto nei *Virch. Jahresbericht* (anno 1876), e nel 1876 pure fosse apparsa una estesa relazione dei medesimi nel *Centralblatt für Chirurgie;* e quel che è peggio, nel secondo « Zur Frage der Regeneration des Trachealepitels mit Rücksicht auf die Karyokinese und die Bedeutung der Becherzellen » (Wiener Sitzungsb. » Bd. 83, III Abth.) pubblicato nel maggio 1881 in una nota a pag. 12 fa una citazione, in cui, essendo trascritto con tutta precisione il titolo, la data della mia seconda ed estesa comunicazione preventiva, lascierebbe credere che egli possedesse la medesima; mentre poi dimostrerebbe di non averne letto il secondo capitolo (II. *Riproduzione del tessuto epitelico cilindrico*, pag. 8, 9, 10 e 11), perocchè attribuisce a me soltanto la *scoperta* (?) fatta già nel 1874, che *nella laringe dell'uomo in casi patologici si trova abbondante epitelio pavimentoso tra l'epitelio vibratile*. « Einer Unterredung mit Bizzozero verdanke ich die Mittheilung dass Dottore L. Griffini (*Contribuzione alla patologia del tessuto*

epitelico cilindrico. Dal laboratorio del Prof. G. Bizzozero, luglio 1875) schon im Jahre 1874 die Entdeckung machte, dass sich im menschlichen Kehlkopfe in pathologischen Fällen sehr reichlich Plattenspithel zwischen den Flimmerepithele vorfindet. Ich benütze diese Gelegenheit anzuführen, dass damit eine wichtige Stütze meiner eigenen Ansicht vorliegt».

Ora io non passerò ad esaminare i due lavori di Drasch, perchè non hanno collo studio mio d'allora un direttissimo rapporto, nè io ammetto le sue vedute sulla significazione delle *Becherzellen* (ciò che da altri fu già accolto sfavorevolmente); perchè infine dovrò meglio occuparmi di tali studii del Dr. Drasch nel mio lavoro, che deve far seguito a questo; quindi mi limito soltanto a constatare che il merito principale di questi suoi lavori è l'applicazione dei metodi dello studio della cariocinesi alla rigenerazione dell'epitelio vibratile tracheale. Del resto nelle parti in cui si hanno tra il mio ed i lavori di Drasch punti di contatto, io non posso altro che ravvisare una conferma del mio primitivo studio (fin dal 1874) sulla riproduzione in seguito alle depitelizzazioni praticate nella trachea ed utero.

Nell'esposizione di questa mia memoria raggrupperò i principali fatti da me osservati in tre capitoli, relativi appunto ai tre generi di processi i quali mi era proposto di studiare.

I.

Riproduzione del Tessuto Epiteliale cilindrico vibratile.

Lo studio della riproduzione dell'epitelio cilindrico fu specialmente fatto sulla mucosa tracheale e laringea, siccome le più facilmente accessibili, ma fu pure tentata negli epitelii cilindrici semplici vibratili o no dell'utero, dell'intestino e della cistifellea, benchè in questi, per ragioni che io indicherò, con risultati poco felici. Gli animali impiegati primitivamente furono il cane ed il coniglio, in seguito il pollo, le rane, le anodonte o le *cocciole* di mare e l'*anfioxus*. Nei cani, conigli

e polli praticava una piccola fistola tracheale per la quale introduceva un raschiatoio a filo ottuso o tagliente e di grandezza varia a seconda dell'animale. La raschiatura si faceva tenendo applicato più o meno leggermente il filo del raschiatoio alla superficie della mucosa e stirandolo verticalmente in alto fino alla fistola. Ogni volta esaminava al microscopio ciò che col raschiatoio asportava, per determinare nei singoli casi se la raschiatura era limitata al solo epitelio, o se con questo si fosse trasportato anche del tessuto proprio della mucosa. Cuciva poi la ferita, la quale quasi ogni volta guariva per prima intenzione, ed uccideva gli animali diverso tempo dopo praticata la soluzione di continuo nell'epitelio. In tal modo furono operati 35 animali, cioè 13 cani, 14 conigli ed 8 polli, procurandomi stadii del processo di riproduzione da 3, 6, 9, 14, 20 ore ad 1 giorno, 2, 3, 5 e in un caso a 27 giorni. Le trachee, che andava raccogliendo, furono tutte trattate col liquido di Müller, poi con alcool debole (70°), quindi con alcool forte (90°), ed ebbi cura in ogni caso di fare un primo esame per dilacerazione a fresco servendomi come liquido d'aggiunta dell'umor acqueo dell'animale stesso, o d'una soluzione di cloruro sodico a 0,75. In seguito faceva un secondo esame per dilacerazione dopo che dei pezzetti di trachea, in corrispondenza della raschiatura, avevano soggiornato per 20 o 40 ore in liquido di Müller o in liquidi maceranti, e ne conservava i migliori preparati. I pezzi poi trattati col liquido di Müller, e convenientemente induriti nell'alcool, venivano chiusi in gomma per essere tagliati, e le sezioni colorate con carmino neutro, o picrocarmino, od ematoxilina si chiudevano in glicerina, o in soluzione di acetato di potassa, o in vernice Damar.

Esaminando la mucosa tracheale degli animali che, operati, a diverso periodo venivano uccisi, si trovava talora ricoperta la sua superficie interna da uno straterello di muco trasparente, ed in corrispondenza della raschiatura una larga striscia di color rosso vivo dovuta a forte iperemia; talora lungo tutta la raschiatura si osservava un essudato bianco-grigiastro, che aveva una larghezza press'a poco eguale a quella del

raschiatoio usato, ed uno spessore da mezzo ad un millimetro. L'esame microscopico di questo essudato bianco-grigiastro, elastico e non filante, fatto per dilacerazione a fresco e poi in sezioni verticali, lasciava scorgere un elegante reticolo di fini fili bianco splendenti, nelle cui maglie stavano delle cellule rotonde. L'acido acetico forte, nei preparati per dilacerazione a fresco, faceva scomparire il reticolo. Trattavasi quindi di un essudato fibrinoso. Riguardo alla produzione di questo essudato fibrinoso ho potuto notare che nei cani e nei polli, impiegando un raschiatoio a filo molto ottuso, si produce soltanto in seguito a forti raschiature, e manca se la raschiatura fu leggiera, pur asportando interamente l'epitelio di rivestimento; mentre nei conigli, la cui mucosa tracheale si mostra più delicata, di rado non si produce questa pseudomembrana fibrinosa, e si ha un essudato mucoso.

Quanto allo studio della riproduzione dell'epitelio io mi sono valso in ogni caso, sia dei preparati per dilacerazione allo scopo di rilevare meglio alcune particolarità di struttura delle cellule neoformate, sia delle sezioni verticali per controllare queste particolarità, e specialmente per conoscere i rapporti delle singole cellule dell'epitelio neoprodotto. I migliori preparati per dilacerazione gli ho ottenuti ponendo dei pezzetti di trachea, tolti in corrispondenza della raschiatura, in liquidi maceranti, e, dopo colorato il pezzetto con carmino o picrocarmino, raschiando con un bistori sulla superficie libera della mucosa, in modo da esportare l'epitelio dai bordi della soluzione fin verso la parte mediana di questa, e scuotendo, o battendo leggiermente, in una goccia di glicerina diluita, oppure di soluzione concentrata di acetato di potassa, ciò che aveva raccolto sulla lama del coltello. Cogliendo il momento opportuno della macerazione, si isolano in tal modo facilmente le cellule epiteliche, e tra queste trovansi, 8 a 14 ore dopo la raschiatura, molte cellule cilindriche vibratili assai ingrossate, a protoplasma torbido, carico di grossi granuli, con un nucleo grosso di forma rotondeggiante od ovale, e munito talora di 1 o 2 grossi nucleoli ben distinti; talora,

più di rado, il nucleo manca di nucleolo, e contiene un gomitolo di fili colorati che offre una zona periferica trasparente; ben poche di queste cellule contengono un nucleo in via di scissione o due nuclei già scissi. Sono delle cellule vibratili in stato di tumefazione torbida, ed alcune di queste cellule, isolate, offrono nel loro protoplasma delle piccole nicchie che, vedute di profilo, appaiono come incavature per lo più emisferiche; o sferiche se vedute di fronte (Fig. II), ed, occorrendo gruppi di tre, quattro o più cellule, si vedono queste nicchie occupate da una cellula semovente (Fig. III). Oltre a queste si trovano delle cellule pure cigliate, ma più corte delle precedenti, ed anche molto larghe. Esse hanno una forma irregolare; un grosso corpo cellulare, a base larga con una incavatura a concavità rivolta in basso, da un'estremità della quale parte un prolungamento diretto obbliquamente in basso. Se varie di queste cellule sono riunite, i varii prolungamenti offrono una eguale direzione obliqua in basso e più o meno tendente alla direzione orizzontale. Il corpo cellulare è fatto di protoplasma granuloso, fornito di un nucleo grosso, e di un orlo a ciglia lunghe e sottili (Fig. IV). Alcune poi offrono due grandi incavature come nella Fig. V. — Nello stesso preparato si incontrano inoltre molte altre cellule cogli stessi caratteri delle descritte, ma che hanno un corpo cellulare che diventa più corto, ed offrono una incavatura emisferica più grande, un nucleo ovale col suo massimo diametro parallelo all'orlo cigliato, ed un'estremità diretta quasi orizzontalmente e spesse volte larga, sottile, lamelliforme (Fig. VI, VII e VIII). Si incontrano anche lembetti di epitelio costituiti da una sottile lamella fornita di ciglia lunghe e rare, dalla cui faccia opposta a quella cigliata parte una espansione protoplasmatica cuneiforme, diretta verticalmente in basso, nella quale si osservano varii nuclei sprovveduti di nucleolo ed a sostanza cromatofila circondata da una zona periferica chiara, senza che si possano bene distinguere i limiti cellulari. La Fig. X rappresenta uno di questi lembetti, in *a* veduto obliquamente dalla parte opposta

alla lamella cigliata, in *b* veduto dalla parte cigliata. In altri lembetti, come nella Fig. XI, si riesce meglio a vedere i limiti cellulari. Occorre di frequente di trovare anche dei lembi di epitelio, in cui sono riunite tutte queste cellule cigliate, che gradatamente diventano più corte; ed anche dei lembi in cui sonvi due ordini di cellule, uno superiore cigliato (a cellule già descritte e gradatamente più corte), ed uno inferiore a grosse cellule rotondeggianti, granulose, mono o polinucleate, le quali si insinuano più o meno profondamente nel protoplasma delle cellule cigliate sovraposte, producendo in queste le infossature descritte. Se questi lembi di cellule assai corte si presentano di fronte, a primo aspetto sembrano formati da cellule piatte, senza contorni ben distinti, *oscure* e *molto granulose;* ma, o sollevando il tubo del microscopio, o facendo rotolare il lembo di epitelio, si scorge tosto che l'aspetto oscuro-granuloso dipende dalle ciglia, le quali vedute di fronte, si presentano come punti oscuri a contorni spiccati. Si osservano anche cellule quasi sferiche cigliate, a nucleo ovale, diretto trasversalmente, le quali hanno perfetta somiglianza con quelle che si incontrano nei processi infiammatorii acuti degli epitelii vibratili. Infine si trovano dei lembetti di cellule *non cigliate pavimentose*, assai piatte, a grosso nucleo molto granuloso. Queste cellule, sia isolate, sia riunite in lembi di epitelio, se vedute di fronte, appaiono come cellule di forma alquanto variabile, ma sempre tendente a quella di una losanga allungata, con estremità sottili e lunghe, che si insinuano tra le altre cellule; il loro protoplasma è finamente granuloso, a contorni ben netti, con un nucleo rotondo od ovale molto grosso, ed un discreto numero di esse mostra due nuclei, od un nucleo in via di scissione (Fig. XII, *b*, *c*, *d*). Di frequente si osserva in questi lembi le estremità di due cellule vicine fuse tra loro, ed, esaminando il punto di unione con buoni obbiettivi ad immersione omogenea, si vede nel protoplasma una regolare disposizione radiata dei granuli (Fig. XIII, *d*), e nel nucleo un gomitolo di fili colorati, circondato da una

zona periferica chiara; sembrano quindi delle cellule il cui protoplasma stia per scindersi. — In preparati per dilacerazione di epitelio tracheale a stadii più avanzati (1, 2, 3 giorni), della riproduzione, si osservano le stesse varietà di cellule; soltanto mentre nei primi stadii sono scarsi i lembetti di cellule pavimentose a losanga, negli stadii avanzati si hanno numerosi e grandi lembi di queste cellule; abbondanti pure i lembi a due ordini di cellule (come nella Fig. XI); scarse cellule cilindriche vibratili in tumefazione torbida, o con cellule semoventi innicchiate nel protoplasma loro.

Le sezioni trasversali delle trachee di cane, coniglio e pollo, in corrispondenza della soluzione di continuo dimostrano che in generale già 3 a 4 ore dopo la depitelizzazione incomincia il processo di riparazione colla neoformazione di cellule epiteliali che derivano dalle preesistenti, e che questo processo di riparazione è più rapido nei polli, meno nei conigli e meno ancora nei cani, però con differenze non molto forti tra questi animali. Coll'esame dei preparati, relativi ai diversi stadii procuratimi nelle numerose esperienze, ho potuto acquistare un concetto abbastanza chiaro sul processo di riproduzione di questo epitelio vibratile stratificato. Il primo fatto che si osserva qualche ora dopo la depitelizzazione (fatta con un raschiatoio a filo molto ottuso ed in tal modo da esportare l'epitelio senza alterare fortemente il tessuto sottoposto della mucosa) si è la più o meno forte iperemia e fuoruscita di globuli bianchi che s'infiltrano nel connettivo della mucosa; questi migrando nel connettivo, attraversano anche lo strato jalino, e si insinuano tra le cellule epiteliali dei bordi della soluzione per un tratto di estensione variabile nei singoli casi, o si rendono alla superficie in un essudato mucoso o fibrinoso, già antecedentemente notato, quelli che trapassano il connettivo della mucosa nei limiti della parte depitelizzata. Questa migrazione di globuli bianchi, e loro infiltrazione nel connettivo e nell'epitelio, che è abbondante a principio, diventa presto assai scarsa. Contemporaneamente le cellule vibratili dei bordi si tumefanno; il loro protoplasma si sovraccarica

di grossi granuli albuminosi e diventa torbido. Questa alterazione delle cellule vibratili superficiali dei bordi si osserva per un tratto più o meno grande, a seconda che l'azione traumatica fu più o meno forte, e, sebbene io non l'abbia in modo sicuro potuto constatare, è probabile che anche varie di queste cellule vibratili si mortifichino e cadano. Da ciò si rileva che le cellule ottenute nei preparati per dilacerazione, e delle quali fu dato un esemplare colle Fig. I, II e III, non sono altro che cellule vibratili superficiali, che stanno ai limiti della soluzione di continuo subito dopo praticata. Le cellule epiteliali degli strati profondi, verso i margini della soluzione di continuo, sono pure ingrossate, granulose; hanno un nucleo grosso fortemente granuloso, ovvero un nucleo in via di scissione, o già due nuclei; tra queste si trovano delle cellule semoventi. A periodo più avanzato (5-6 ore dopo la depitelizzazione) si osserva, nelle sezioni trasversali per un tratto più o meno esteso, che le cellule tondeggianti dello strato sottoposto alle cellule superficiali vibratili è formato non solo da cellule più grandi, ma da un numero di cellule molto superiore al normale, cioè non si osserva un semplice strato profondo di cellule tondeggianti, che poggia sullo strato jalino, e sovrapposto a questo un altro di cellule più o meno allungate, che si insinuano tra le etsremità inferiori delle cellule vibratili; bensì 3 e 4 strati di grosse cellule ordinariamente rotondeggianti, che si spingono contro le cellule vibratili superficiali, nel cui molle protoplasma producono delle incavature. È quindi avvenuta un'abbondante moltiplicazione per scissione delle giovani cellule epiteliali dello strato profondo. Le sezioni trasversali della mucosa tracheale a questo stadio del processo di riproduzione, dimostrano inoltre che questa proliferazione delle cellule epiteliali profonde ha in ogni caso una discreta estensione, e che, se dalle parti relativamente lontane dalla soluzione si va verso quelle che ne indicano i limiti attuali, si vede un graduale aumento di spessore di questo strato profondo per un aumento di numero delle sue cellule rotondeggianti. Le cellule superficiali vibra-

tili, già in istato di più o meno forte tumefazione torbida, sono, per questa abbondante e rapida proliferazione delle cellule sottoposte, *spinte in alto e verso la soluzione di continuo*, e *per la pressione si formano delle incavature nel protoplasma della base del loro corpo cellulare*. Così le cellule vibratili superficiali sono deformate, hanno cioè un corpo cellulare corto, con incavatura nella sua superficie inferiore, e fornito di un prolungamento che va obliquamente in basso e in direzione opposta a quella rivolta alla soluzione di continuo. Quindi le cellule ottenute nei preparati per dilacerazione, indicate nelle Fig. IV, V, VI, VII, VIII e IX, non sono altro che cellule dei bordi della soluzione primitivamente in stato di tumefazione torbida, le quali poi furono deformate dalle crescenti cellule dello strato profondo. — La moltiplicazione per scissione delle cellule epiteliali profonde continua, ed a periodo più avanzato (8-10 ore) queste cellule, le quali naturalmente tendono a dirigersi verso la parte che loro presenta minor resistenza, si spingono sulla soluzione di continuo, di cui cominciano a tapezzare un piccolo tratto. Esaminando in sezioni trasversali l'epitelio tracheale a questo periodo del processo di riproduzione, si vedono le cellule vibratili superficiali che, partendo dall'epitelio normale, vanno verso la soluzione di continuo accorciarsi gradatamente fino a ridursi quasi ad una sottile lamella protoplasmatica fornita di ciglia; inoltre le cellule sottoposte a queste si trovano aumentate di numero e, verso i bordi della soluzione, si osserva lo strato di cellule epiteliali più profondo (quelle che si adagiano sullo strato jalino) costituito non da cellule tondeggianti, ma ovali allungate con un massimo diametro parallelo alla superficie che tapezzano. Le cellule che, oltrepassati i limiti delle vibratili preesistenti e deformate, per un piccolo tratto cominciano a rivestire la mucosa depitelizzata, appaiono in un unico strato di cellule subrotonde, ovali, o veramente piriformi coricate, con scarse e fine ciglia impiantate su un piccolo tratto della loro superficie libera, il quale non appare con linee così spiccate come un vero orlo cigliato; per

ciò nelle sezioni si vedono dei ciuffetti di ciglia posti a brevi distanze tra loro. Queste cellule hanno un nucleo ovale, privo di nucleolo e assai granuloso, spinto verso l'estremità cellulare *alquanto arrotondata*, che è rivolta alla soluzione di continuo, e posto precisamente sotto la porzione libera che porta le rade e fine ciglia. L'altra estremità cellulare è piuttosto assottigliata e sottoposta alla estremità arrotondata della cellula posteriore (cioè più vicina all'epitelio preesistente). — Ad uno stadio un po' avanzato si trova un maggior tratto della superficie depitelizzata ricoperto da epitelio di neoformazione, il quale appare verso i bordi della primitiva soluzione formato da due strati di cellule, di cui il superiore è costituito dalle cellule ora descritte, e l'inferiore da cellule ovali, più o meno allungate e prive di ciglia, le quali ultime si continuano sopra la soluzione in un unico strato di cellule ovali assai allungate (in sezione verticale), fornite di un nucleo quasi elittico, e di estremità assottigliate che si dirigono sotto o sopra le corrispondenti estremità delle cellule vicine. Le cellule di questo secondo strato in seguito ingrossandosi, e tendendo a spingersi in alto e verso la soluzione di continuo, comprimono e stirano le sovraposte cigliate, e le deformano in modo analogo a quello descritto per le cellule epiteliali vibratili dei bordi della primitiva soluzione. Nel tratto compreso tra *c* ed *e* della Fig. XV, si ha l'epitelio di neoformazione, di cui le ultime cellule (tra *d* ed *e*) sono sezioni verticali delle cellule a losanga indicate nelle Fig. XII e XIII. Nelle sezioni trasversali di trachea del coniglio 14 a 18 ore dopo la praticata depitelizzazione parziale si osserva già neoformato un buon tratto di epitelio (calcolato in media nelle sezioni trasversali della trachea da 1^{mm} a $1\ {}^1/_2$) e, se nella osservazione si passa gradatamente dall'epitelio normale alle ultime cellule neoformate, si trovano tutti gli stadi descritti del processo di riproduzione. Infatti come è indicato nella Fig. XV, tra *a* e *b* abbiamo l'epitelio formato da cellule superficiali vibratili in tumefazione torbida, e tra esse una moderata infiltrazione di cellule connettive semo-

venti; le cellule degli strati profondi ingrossate ed a protoplasma granuloso; pochissime cellule semoventi tra queste. Tra *b* e *c* abbiamo cellule superficiali vibratili che vanno gradatamente facendosi più corte, e le cellule dello strato profondo che, aumentate di numero, si spingono contro le superiori. Tra *c* e *d* cellule di neoformazione vibratili subrotonde o piriformi, sotto le quali per un certo tratto stanno delle cellule subrotonde od ovali, le quali infine si continuano nelle cellule ovali assai allungate (a losanga, se vedute di fronte) e prive di ciglia, ultime neoformate, comprese tra *d* ed *e*. In *f* si ha un lembetto di epitelio neoformato accidentalmente staccato dal connettivo della mucosa, che contiene scarse cellule semoventi.

A 2-4 giorni dopo la praticata depitelizzazione si hanno, nelle sezioni trasversali della trachea, le stesse imagini dell'epitelio riprodotto, come nel caso precedente; soltanto su tratti assai estesi, ed, in molti casi, si trova anche la soluzione di continuo interamente ricoperta di epitelio, il quale nelle parti mediane risulta di un unico strato di cellule pavimentose, piatte, ed a forma di losanga, se vedute di fronte, e nelle parti laterali di due strati di cellule, come in *c* e *d* della Fig. XV. La presenza di una pseudomembrana fibrinosa che aderisce alla mucosa depitelizzata, ritarda di molto il completo compenso della soluzione di continuo, poichè ostacola la crescita dell'epitelio. Occorre di frequente di trovare a stadii avanzati (2-5 giorni) l'epitelio prodotto spinto per certo tratto sotto la pseudomembrana, e, non potendo più progredire in direzione orizzontale, ripiegata in alto sulla pseudomembrana, di cui tapezza le parti laterali e buona parte della sua superficie libera superiore. Alcune volte l'epitelio che nella crescita si spinge contro la pseudomembrana, prima di ripiegarsi sulle faccie di questa, dà luogo alla produzione di molte cellule pavimentose, che, accumulandosi ivi, producono un considerevole ammasso di cellule disordinatamente disposte, da cui parte una propagine formata da un unico strato di cellule appiattite, che tapezzano l'essudato fibrinoso (Fig. XIV, *a*, *b*).

Altra particolarità che di frequente si incontra si è lo sdoppiamento degli strati dell'epitelio neoformato, i quali circondano un lembo di connettivo ricco di fibre elastiche, ed eguale a quello degli strati superficiali del tessuto proprio della mucosa; sembrerebbe quindi in tali casi che gli strati inferiori dell'epitelio si fossero insinuati per un piccolo tratto nello spessore del connettivo della mucosa, ma se si osservano delle sezioni successive ben asseriate, si trova un'altra e più naturale spiegazione del fatto, poichè queste dimostrano che si tratta semplicemente di lembetti di tessuto connettivo degli strati superficiali della mucosa, i quali col raschiamento furono staccati dai sottoposti per certa estensione, e che a guisa di penisole, rimanendo aderenti con una estremità, sono rivestiti dall'epitelio che nella sua crescita, incontrandoli, si sdoppia e li tapezza.

Un fatto analogo si osserva anche quando esistano, sulla superficie depitelizzata ed aderenti alla stessa per un breve tratto, dei piccoli coaguli sanguigni, i quali in sezioni verticali si trovano completamente circondati dall'epitelio neoprodotto. A stadii avanzati (3-4 giorni) si trova di frequente sotto la pseudomembrana fibrinosa dei piccoli tratti di epitelio a cellule pavimentose appiattite, separati dall'epitelio originante dai bordi della soluzione, il quale, ostacolato nella sua crescita, tapezza le superficie libere della pseudomembrana, ma in diretta continuazione coll'epitelio dei dotti ghiandolari, i quali non sono più forniti di cellule cilindriche, ma di cellule pavimentose piatte (Fig. XIV, *d*). La pseudomembrana fibrinosa, in corrispondenza dello sbocco del dotto ghiandolare e dell'epitelio, che, partendo da esso, ripiegasi sulla superficie del tessuto proprio della mucosa e ne tapezza un breve tratto, è fortemente sollevata da abbondante muco che proviene dalla ghiandola. Questo fatto ci spiega perfettamente la presenza di un foro grande, circolare, che si trova in qualche lembetto di epitelio a cellule in forma di losanga nei preparati per dilacerazione; ed è poi molto importante, perchè dimostra come l'epitelio dei dotti ghiandolari, interessati nella raschia-

tura, possa contribuire alla produzione dell'epitelio di rivestimento, e come al pari di questo, riproducendosi, cambi il suo tipo normale e si presenti sotto forma di epitelio pavimentoso. Ma di ciò, come anche della *riproduzione delle ghiandole mucipare, e delle ghiandole sierose della papilla fogliata del coniglio e degli altri organi del gusto*, tratterò più diffusamente in un prossimo lavoro, dopo completato lo studio sullo sviluppo embrionale e sulla riproduzione degli apparecchi del gusto e dell'olfato.

Quanto alla questione se l'epitelio riprodotto sotto forma di epitelio pavimentoso ridiventi cilindrico vibratile stratificato, come il normale, e quali sieno le graduali modificazioni che esso va subendo per riacquistare il tipo dell'epitelio da cui origina, io posso soltanto dire che tale trasformazione certamente avviene, poichè nell'unico caso da me osservato a periodo molto avanzato (27 giorni) tale trasformazione era completa (notisi che in tal caso non esisteva pseudomembrana fibrinosa e che quindi l'epitelio sarà cresciuto rapidamente non trovando ostacoli); ma quanto alle singole fasi di essa io ho potuto solo notare qualche fatto che mi fa travedere il processo, benchè mi manchino molti stadii che in quelle esperienze non potei procurarmi, perchè per le circostanze qui sopra notate, decorrendo con variabilissima rapidità la neoformazione epiteliale compensantrice, non mi riuscì facile di determinare il tempo, in cui la trasformazione successiva dell'epitelio neoprodotto incomincia. Ho soltanto osservato in stadii molto avanzati tra le cellule subrotonde dello strato profondo, frequenti cellule, che, fissate allo strato jalino con più o meno stretta base d'impianto, si elevano con un corpo cellulare ingrossato e nucleato al disopra delle cellule vicine, fino a raggiungere od oltrepassare il livello delle cellule dello strato superficiale; nel qual ultimo caso sono riunite allo strato jalino per un sottile peduncolo, hanno una forma che si avvicina a quella delle cellule cilindriche normali, ma sono prive di un orlo cigliato. Per questo fatto e per altri particolari, che ho potuto osservare nei numerosi preparati, io

sarei indotto ad ammettere come cosa assai probabile che le cellule epiteliali dello strato profondo, non potendo più liberamente crescere in direzione orizzontale (cioè nel senso della superficie, la quale trovasi già completamente rivestita di un epitelio a due strati di cellule) perchè rattenute dalle cellule vicine, tendano a crescere in direzione verticale, ed allungandosi in questa direzione assumano quindi forme che vanno sempre più avvicinandosi a quella delle cellule vibratili normali. Come però in queste cellule così allungate, che già ho notato, si sviluppino successivamente le ciglia, io non lo potei determinare, mancandomi stadii opportuni. Non voglio poi escludere la possibilità che le cellule basse cigliate dello strato superficiale dell'epitelio neoprodotto, possano allungarsi e diventare gradatamente cilindriche vibratili.

Le mie esperienze d'allora non furono limitate all'epitelio vibratile strarificato della trachea, come già ho notato, ma le estesi ben presto agli epitelii cilindrici semplici non vibratili e vibratili, poichè io non dubitava che in essi, stante la loro struttura assai meno complicata, doveva essere più facile e sicuro il rilievo dei fatti inerenti al processo di riproduzione. Ma molte difficoltà si presentarono relative agli organi, che nei vertebrati sono forniti di queste forme di epitelio. Così nell'intestino l'esistenza dei villi rese impossibile l'ottenere una buona e regolare depitelizzazione; nello stomaco e nell'utero la presenza di moltissime ghiandole tubulari assai vicine tra di loro, tapezzate interamente, o nel dotto escretore, di epitelio eguale a quello di rivestimento, fa sì che, praticata una soluzione di continuo in quest'ultimo epitelio, basti la produzione di poche cellule, che originino dall'epitelio di rivestimento e da quello dei numerosi dotti o tubuli ghiandolari, per compensare la soluzione di continuità, la quale è limitata ai microscopici spazii interghiandolari. Per la qual cosa, dopo numerose esperienze specialmente sulle corna dell'utero di cagne, riuscii soltanto in alcuni casi (i più recenti) a determinare che anche qui l'epitelio neoprodotto ha i caratteri di epitelio pavimentoso, e che assai probabilmente l'epitelio dei tubuli

ghiandolari prende parte attiva nella neoformazione; ma non fu possibile procurarmi i varii stadii del processo, e nulla ho potuto determinare riguardo l'ufficio di quelle cellule rotonde, che normalmente si trovano tra le cellule cilindriche e vibratili degli epitelii semplici. Tentai pure depitelizzazioni sulla mucosa della cistifellea, previa legatura del dotto cistico, ma allora, non conoscendosi l'impiego del metodo antisettico, riusciva tale operazione troppo grave, per cui gli animali morivano assai presto. Attualmente io ripeterò le depitelizzazioni di questa mucosa, che offre le condizioni più favorevoli tra le mucose ad epitelio cilindrico semplice, potendomi servire del metodo Listeriano; e d'altra parte completerò le esperienze sull'epitelio del mantello delle cocciole di mare e sull'epitelio cutaneo degli anfioxus, anche relativamente alla divisione indiretta dei nuclei, e fornirò a parte la continuazione di questo capitolo.

Da questo studio del processo di riproduzione si può dedurre:

1° Che l'epitelio cilindrico vibratile stratificato della trachea e vibratile semplice dell'utero, si riproducono compensando le soluzioni di continuo in essi artificialmente prodotte;

2° Che l'epitelio neoformato ha i caratteri di un epitelio primitivamente pavimentoso, nel quale si osservano stadii della scissione nucleare e probabilmente anche cellulare;

3° Che l'epitelio neoprodotto deriva dal preesistente, del quale nella trachea poca o quasi nessuna parte prende alla neoformazione lo strato di cellule vibratili superficiali; grandissima parte invece le cellule ovali e rotonde dello strato profondo, e questa neoformazione si fa colla moltiplicazione per scissione di queste cellule preesistenti, e successivamente colla scissione delle neoprodotte;

4° Che l'epitelio neoprodotto primitivamente sotto forma di epitelio pavimentoso ad un solo strato, diventa a stadii avanzati stratificato (a 2 o anche a 3 strati), e che molto tardi per una serie di modificazioni non ancora comple-

tamente determinate, si trasforma in epitelio vibratile stratificato.

5° Che la neoformazione di cellule epiteliali è assai rapida, abbondante, e sempre in diretta continuità coll'epitelio preesistente, e può farsi, indipendentemente dal connettivo della mucosa, sopra la pseudomembrana fibrinosa.

6° Che le cellule semoventi, che solo a principio si trovano abbondantemente infiltrate nell'epitelio, si presentano sempre coi loro caratteri normali e non offrono mai modificazioni che accennino a stadii di trasformazione a cellule epiteliali, ciò che del resto se avvenisse dovrebbe essere facilmente rilevato, poichè le differenze di grandezza e forma delle cellule epiteliali primitivamente neoprodotte, in rapporto alla forma e grandezza delle cellule semoventi, sono assai grandi. Si deve quindi ammettere in modo quasi sicuro che le cellule semoventi hanno nessuna parte nella neoformazione epiteliale; ed in modo sicurissimo si deve credere che per nulla contribuiscono le cellule connettive fisse, poichè è possibile una abbondante neoformazione epiteliale sopra un essudato fibrinoso.

II.

Infiammazione del Tessuto Epitelico cilindrico.

Nelle mucose ad epitelio cilindrico o vibratile, semplice o stratificato, si osservano varie forme di infiammazione, in cui ha una gran parte l'epitelio di rivestimento ed il ghiandolare. Limitandomi ora a considerare il processo patologico nel solo epitelio di rivestimento (poichè già dissi che della patologia dell'epitelio ghiandolare riferirò in altro lavoro), io trovai nel caso speciale, tanto in seguito ad irritazioni artificialmente prodotte, quanto in seguito ad irritanti naturali, così ben spiccate varietà, che credo mi permettano di distinguere (relativamente alle nostre cognizioni generali sul processo infiammatorio) due forme speciali di infiammazione, e cioè una forma di *infiammazione catarrale* ed una forma di *infiam-*

mazione parenchimatosa. Potrebbesi credere necessario l'ammettere anche una forma di infiammazione purolenta ed una cruposa; ma, come si vedrà, in queste l'epitelio non ha una parte attiva, anzi subisce alterazioni in gran parte meccaniche, passive, ed inoltre tali infiammazioni non meritano d'essere considerate come forme speciali, ma come varietà, o meglio, gradazioni di intensità di uno stesso processo infiammatorio, sempre riferibile alla forma catarrale o parenchimatosa, e relativo alla forza con cui l'irritante ha agito sull'epitelio. Infatti nelle infiammazioni da me artificialmente prodotte negli animali, potei ottenere cogli stessi irritanti, che agivano per le loro proprietà meccaniche o chimiche, talora forme di infiammazioni leggiere catarrali; talora più forti parenchimatose; talora con un'infiltrazione di corpuscoli purulenti nell'epitelio così rapida e abbondante da produrre nello spessore di questo delle vere pustole, o da sollevarlo fortemente e produrne tosto la caduta, oppure da deformare e disassociare le sue cellule, le quali in gran parte si mortificano e cadono, od infine infiammazioni così acute e forti nelle quali si ha, tosto dopo l'irritazione, la necrosi dell'epitelio di rivestimento e la produzione di un essudato fibrinoso.

Premesso questo concetto generale sul processo infiammatorio, passo ad esporre i risultati delle esperienze fin qui da me istituite. Anche per lo studio dell'infiammazione degli epitelii cilindrici e vibratili, mi sono valso specialmente di quello che tapezza la mucosa tracheale, per cui, non trovando conveniente di notare tutte le particolarità relative a ciascuna delle numerose esperienze (ciò che agevolmente potrei fare ricopiando dal mio registro i reperti delle medesime) dichiaro, che i risultati qui indicati si riferiscono specialmente all'epitelio vibratile stratificato della trachea. Utilizzai come animali da esperienza i conigli e specialmente i cani, siccome animali più resistenti, nei quali praticava una fistola tracheale e per essa spingeva nella trachea dei liquidi irritanti. Iniettava quindi nella trachea talora della tintura di jodio jodurata; talora delle soluzioni al 2 e al 4 $^0/_0$ di tartaro stibiato in

quantità variabile; talora infine, per produrre infiammazioni più forti ancora, iniettava dell'olio di crotontiglio puro o diluito con olio d'uliva, ovvero dell'ammoniaca diluita o pura (22° B — densità 0,89). In questo modo ho esperimentato su 25 animali (3 conigli — 22 cani), cioè 10 volte con iniezioni di ammoniaca; 5 volte con iniezioni di olio di crotontiglio; 4 colla tintura di jodio, e 6 colle soluzioni acquose di tartaro stibiato, lasciando in vita gli animali vario tempo, quando, come nei casi delle iniezioni di ammoniaca, non avveniva più o men presto la morte spontanea. Il metodo di studio fu lo stesso impiegato per le esperienze sulla riproduzione, cioè dei preparati per dilacerazione a fresco nell'umor acqueo dell'occhio o in liquidi indifferenti; successivi preparati per dilacerazione dopo trattamento dei pezzetti di mucosa con liquidi maceranti, ed infine delle sezioni trasversali di trachea convenientemente indurita e chiusa in gomma. Or ecco i principali e più frequenti fatti da me osservati:

Infiammazione catarrale e parenchimatosa. — Se si iniettano nella trachea dei cani piccole quantità di soluzioni diluite di tartaro stibiato, o di ammoniaca debole, si produce sempre una infiammazione catarrale, la quale macroscopicamente si manifesta con un arrossamento più o meno forte della mucosa, dovuto ad iperemia, e colla produzione di un essudato semitrasparente, filante. Esaminando per dilacerazione l'epitelio si trovano abbondanti cellule epiteliali caliciformi (Becherzellen dei Tedeschi); tra queste molte che nel protoplasma posto nella parte superiore del corpo cellulare (tra nucleo ed orlo cigliato ancora esistente) offrono una massa sferica di materiale omogeneo, rinfrangente la luce, che coll'azione dell'acido acetico diventa granuloso e più spiccato per l'impallidimento del protoplasma cellulare che lo contiene; massa sferica che devesi considerare come una gocciola di muco prodottasi nella cellula. Molte altre cellule che, fornite di orlo cigliato ben conservato, offrono sopra di questo una massa omogenea piriforme, che col suo lungo peduncolo si insinua tra le ciglia e si fissa all'orlo cigliato

(Fig. XXVIII, cellula 13ª). Altre cellule infine che hanno perduto l'orlo cigliato e stanno emettendo una grossa gocciola omogenea, la quale, in seguito all'aggiunta di ematoxilina (forse per l'azione coagulante dell'allume), diventa granulosa e pare quindi formata da muco (Fig. XXI, *c*). Rotolando fortemente queste cellule nel preparato, si può escludere il dubbio che tali gocciole di muco, anzichè appartenere a quelle cellule che, dissi, stanno emettendole, sia trasportata da lontano dalle ciglia vibranti, poichè ad onta del forte scuotimento, la gocciola non si stacca. Non credo pure che l'emissione di tali gocciole mucose, sia l'effetto di compressioni, che furono sempre evitate, nè dei liquidi d'aggiunta, poichè si osservavano anche impiegando l'umor acqueo dello stesso animale, ed infine poichè staccando un lembetto di mucosa del palato di rana, ed esaminandolo in umor acqueo della stessa rana, senza applicazione di coproggetti, si può assistere all'emissione di molte gocciole mucose da parte delle cellule superficiali a ciglia vibranti. Nelle sottili sezioni trasversali si trovano, qua e là sparse tra le cellule vibratili superficiali, delle cellule caliciformi, ed anche varie cellule vicine ridotte a calice. In queste cellule quasi sempre è rimasto il nucleo circondato da poco protoplasma granuloso. In molti punti della superficie libera dell'epitelio si vedono sporgere tra le ciglia delle cellule, delle gocciole mucose fissate per un peduncolo all'orlo cigliato, ed inoltre numerose gocciole sferiche libere pure di muco. Tra le cellule epiteliali degli strati profondi, le quali sono più granulose del normale, si osservano qua e là poche cellule connettive semoventi; delle quali è pure infiltrato il connettivo della mucosa. Ammesso che fisiologicamente le cellule epiteliali cilindriche fabbrichino del muco, comportandosi come ghiandole mucose unicellulari, avremmo nell'infiammazione catarrale non altro che la esagerazione, più o meno forte, di questa attività funzionale.

Producendo sull'epitelio tracheale una irritazione più forte coll'iniezione per fistola tracheale di tintura di jodio, o di

soluzioni più concentrate di tartaro stibiato, o coll'olio di crotontiglio, non si ottengono più le sole alterazioni sopra descritte e riferibili ad un'infiammazione catarrale, ma si osserva che le cellule epiteliali diventano in un primo stadio assai tumide con protoplasma torbido, costituito da grossi granuli, molto rinfrangenti la luce, i quali coprono e rendono poco visibile il nucleo. Se queste cellule epiteliali, che abbondanti si trovano nei preparati per dilacerazione a fresco (Fig. XVI, *a*; Fig. XXI, *d*; Fig. XXII, 10, 12; Fig. XXIII, *a*, *b*, *c*, *d*), si trattano con acido acetico, scompaiono totalmente i grossi granuli, per cui le cellule diventano assai pallide, omogenee, trasparenti, ed appare in esse spiccato il nucleo (Fig. I, *b*). Ciò dimostra evidentemente che quelle cellule non contengono del muco, il quale all'acido acetico darebbe la reazione della mucina, bensì dei grossi granuli albuminoidi che si sciolgono nel detto acido. Si tratta quindi di una *degenerazione albuminoide* o *tumefazione torbida* delle cellule epiteliali, fatto questo che comunemente trovasi nelle infiammazioni degli organi, le quali da Virchow furono appunto contraddistinte col nome di *infiammazioni parenchimatose*. Quindi per analogia io mi credo autorizzato ad ammettere anche per gli epitelii cilindrici e vibratili una vera forma di *infiammazione parenchimatosa* ben distinguibile dalla catarrale, la quale generalmente consegue ad irritazioni meno forti. E questa mia distinzione è non solo fondata sulle infiammazioni che artificialmente si possono produrre negli animali, ma anche sul fatto che le stesse alterazioni si riscontrano in casi di infiammazioni naturali e semplici delle vie respiratorie o secondarie all'infezione tubercolare, come anche nelle stesse infiammazioni secondarie dell'utero e tube faloppiane (Fig. XXIX, *b*, *c*, *d*, *e*, *f*). A questo primo stadio (di tumefazione torbida) generalmente tien dietro la degenerazione adiposa che porta alla distruzione delle cellule epiteliali.

Facendo dei preparati per dilacerazione dell'epitelio tracheale irritato colla tintura di jodio, o colle soluzioni di tartaro sti-

biato, a diverso tempo dopo la forte irritazione, si trovano isolate molte cellule cilindriche assai ingrossate, fornite, o più spesso prive di orlo cigliato, a protoplasma ricco di grossi granuli albuminoidi, già notato; tra le quali si trovano delle cellule caliciformi, che nell'assieme hanno una forma analoga alle precedenti (Fig. XVII); inoltre dei lembetti di epitelio con una cellula dello strato profondo assai grande, resa vescicolare (Fig. XVIII), avente cioè il nucleo spinto alla periferia e circondato da scarso protoplasma, il quale, oltre i limiti del nucleo, assottigliandosi fortemente, racchiude a guisa di otricolo una grossa gocciola di materiale omogeneo splendente, che, in seguito al trattamento coll'ematoxilina, appare granuloso. Di tali cellule se ne trovano anche isolate come nella Fig. IV, *a*, *b*, e nelle sezioni trasversali un po' spesse della mucosa tracheale (Fig. XX) si può scorgere attraverso queste cellule vescicolari le estremità inferiori delle cellule vibratili superficiali poste avanti o posteriormente alle vescicole stesse. Negli stessi preparati per dilacerazione si trovano pure molte cellule col nucleo in via di scissione od a due nuclei, di cui il superiore è per lo più ovale, posto poco al disotto dell'orlo cigliato, e col suo massimo diametro parallelo a quest'orlo (Fig. XXI, *a;* Fig. XXII, 8). Esaminando queste ultime cellule a più forte ingrandimento, si vede che il protoplasma tende a raggrupparsi intorno al nucleo superiore, ed in alcune si vede già separato dal restante protoplasma cellulare, mentre è unito all'orlo cigliato, il quale è staccato e sollevato dai margini della cellula (Fig. XIX, *b*). Numerose poi sono le sfere cigliate di varia grandezza ed aspetto, quali sono indicate nella Fig. XXI, *f*, *g*, *h;* Fig. XXII, *a*, *b*, 2, 3; non che le gocciole libere omogenee splendenti, di varia grossezza, che probabilmente sono delle goccie di muco racchiuse in un sottile velamento protoplasmatico. Tra queste sfere alcune omogenee splendenti, o solo con rari e piccoli granuli, mancanti di nucleo e fornite di un orlo cigliato sottile a ciglia lunghe delicate, sono verosimilmente delle gocciole mucose formatesi nelle cellule, e poi espulse insieme

all'orlo cigliato e ad un velamento di protoplasma, che ravvolge la gocciola e mantiene aderente l'orlo cigliato stesso. Altre sfere invece sono granulose (protoplasmatiche), fornite di nucleo ovale, che ha il suo massimo diametro parallelo al sottile orlo cigliato. Queste sfere sono perfettamente somiglianti a quelle che si osservano nei primi stadii della corizza acuta (Fig. XXIV). Un fatto costante è la presenza nel protoplasma delle cellule in tumefazione torbida di *varii e piccoli vacuoli chiari*, o di *più grandi vani* situati per lo più nelle vicinanze del nucleo, il quale talora appare di forma normale, e talora offre la sua superficie, che è rivolta al vano, depressa, od anche incavata (Fig. XXII, 12, 13, 14, e Fig. XXIII, *a, b, c, d*). Siccome accanto a queste si trovano cellule, nel cui protoplasma stanno innicchiate delle cellule connettive semoventi (Fig. XXII, 9), così non è facile determinare se i vani sopra notati sieno delle nicchie prodotte dalle cellule semoventi immigrate nell'epitelio, o se si tratti di liquido albuminoso, o di gocciole di muco, che si producono nel seno del protoplasma, e di preferenza vicino al nucleo. Il trovarsi però tra queste cellule, che offrono un grande vano sopra o sotto il nucleo, altre che presentano *un vano perinucleare, il quale a guisa di zona chiara circonda il nucleo* (Fig. XXII, cellula 12), ed altre fornite *di 3-4 piccoli vacuoli vicini* (Fig. XXVIII, 4 e 5), ci costringe ad ammettere la possibilità della presenza di un liquido o materiale chiaro, omogeneo nel seno del protoplasma, dal quale probabilmente è fabbricato per un processo analogo a quello scoperto da Rovida, che dà luogo alla produzione di gocciole jaline nel protoplasma dell'epitelio renale.

Nelle sezioni trasversali di trachee così infiammate si possono riscontrare in posto le cellule colle alterazioni già descritte; inoltre una più o meno forte infiltrazione di cellule semoventi nello spessore dell'epitelio; un buon numero di cellule caliciformi, per lo più riunite in gruppi di 4 a 6 cellule, se per l'irritazione si è impiegato il jodio o il tartaro stibiato. Sulla superficie libera dell'epitelio si trova un grandissimo numero

di sfere omogenee o finamente granulose, le quali offrono un tratto della loro superficie più splendente e spiccato come se fosse un orlo cellulare alterato, che ha perduto le ciglia. Nelle sezioni di mucosa tracheale irritata con olio di crotontiglio, oltre le alterazioni notate, si osserva in generale che le cellule caliciformi sono molto scarse; che, oltre l'infiltrazione di leucociti, si hanno abbondanti stravasi di sangue nella mucosa, i quali impartono quel colore rosso-bruno o violaceo a chiazze, che si osservano nella trachea dei cani spontaneamente morti od uccisi; ma tali sezioni offrono dei fatti singolari che tendono a dimostrare molta analogia tra il modo di reagire degli epitelii vibratili e l'epidermide, cioè la *produzione di vescicole* o *di pustolette*. Riguardo al modo di formazione di queste vescicole, o pustole quasi microscopiche, io ho potuto osservare che poco dopo l'irritazione, prodotta dall'olio iniettato nella trachea, le cellule epiteliali si ingrossano ed assumono i caratteri, già notati, di cellule in stato di forte tumefazione torbida, e tra esse ha luogo una abbondante infiltrazione di cellule semoventi, le quali trapassando facilmente gli strati profondi si portano tra le cellule vibratili superficiali, tumefatte, ove potendo stentatamente progredire, finiscono per innicchiarsi nel loro protoplasma, stirarle in alto ed in parte disassociarle. In seguito ha luogo una essudazione siero-fibrinosa, che ove si fa lentamente, si infiltra nell'epitelio e ne solleva lo strato di cellule vibratili superficiali (già alterate), la estremità inferiore delle quali per lo più viene rotta, e spesso in questo sollevamento vengono fortemente stirate in alto delle cellule degli strati profondi, le quali appaiono così estese nella cavità intra-epiteliale prodotta dall'essudato effusosi (Fig. XXVI). Ma se l'essudazione primitiva, o successiva, è rapida ed abbondante, allora si solleva l'epitelio in totalità, e si forma una vescicola a contenuto sierofibrinoso, od una pustola (Fig. XXV, *c*, *c*). Esaminando poi l'epitelio che fu così sollevato, si trova di frequente in esso, o delle piccole irregolari cavità, dovute al disassociamento e parziale sollevamento dello strato superfi-

ciale di cellule vibratili, o delle vere e piccole pustolette (Fig. XXV, *d*, *d'*, *h*, *m*). Pustole vere nello spessore dell'epitelio tracheale dell'uomo, le trovai in un caso di infiammazione della mucosa tracheale secondaria ad un cancro dell'esofago; caso che io debbo alla gentilezza del Prof. Bizzozero.

Riassumendo, nella infiammazione catarrale e nella parenchimatosa si sono trovati, riguardo l'epitelio, tre fatti o alterazioni principali: 1° La *tumefazione torbida delle cellule epiteliali;* 2° La *trasformazione delle medesime in cellule caliciformi* ed in *vescicolari;* 3° La *produzione di sfere cigliate mucose e protoplasmatiche nucleate.* Ora è necessario fare alcune considerazioni generali su questi fatti più costantemente osservati, perchè non posso, pei ristretti limiti in cui devo tenere questo mio lavoro, entrare nei molti particolari delle singole esperienze. Sulla tumefazione torbida, o degenerazione albuminoide, delle cellule epiteliche in seguito a forti irritazioni non è possibile muovere dubbio alcuno; perchè le prove date del trattamento coll'acido acetico; la frequenza di questa alterazione nelle infiammazioni artificialmente prodotte e nelle naturali dell'uomo (nelle broncopolmoniti, nelle infiammazioni secondarie all'infezione tubercolare delle vie respiratorie e dell'utero); il fatto inoltre del conseguire a questo primo stadio della tumefazione torbida la degenerazione adiposa, come io ho osservato nelle infiammazioni naturali, e in qualche caso nelle infiammazioni artificiali a periodo avanzato, sono argomenti così forti e convincenti da potersi ammettere come indiscutibili. Non così va la cosa per gli altri due fatti, poichè riguardo a queste si parano innanzi varie domande, che, se non rappresentano veramente dei problemi insolubili, riesce tuttavia non agevole il dar loro una sicura risposta. Infatti, come si producono le cellule caliciformi e le vescicolari? così trasformate stanno in posto? — quale ufficio hanno? quali rapporti colle sfere cigliate? — E così via potrei moltiplicare queste domande che rappresentano tanti problemi di studio. Limitandomi a rispondere soltanto a quelle, per le quali nelle mie osservazioni ed

esperienze posso trovare fatti esplicativi sicuri, io noterò che le cellule caliciformi nelle infiammazioni catarrali (quelle cioè prodotte da irritanti relativamente non molto forti) sono il risultato della produzione di muco nel protoplasma delle cellule vibratili (probabilmente originante da una parziale trasformazione delle sostanze albuminoidi di questo), e della successiva eliminazione della goccia di muco, generalmente rattenuto da un sottile velamento protoplasmatico, cui aderisce l'orlo libero cellulare fornito, o privo delle ciglia (per caduta delle medesime, precedente alla eliminazione del muco). In tal modo si formano quelle sfere mucose con o senza orlo cigliato, che abbondanti si osservano nelle infiammazioni catarrali, e nel 1° stadio delle infiammazioni parenchimatose artificiali e naturali delle mucose ad epitelii vibratili (corizza, bronchite, metrite catarrale, salpingite). Tra le cellule caliciformi che rimangono in posto nell'epitelio, alcune hanno conservato il nucleo, coperto, nella sua parte superiore, da poco protoplasma; altre sono rimaste prive di nucleo. Ora se è probabile che molte delle prime possano vivere, e forse fabbricare del nuovo muco, o ricostituirsi in cellule vibratili; certamente le seconde per la massima parte sono da considerarsi come cellule morte destinate ad essere eliminate dall'epitelio, e sostituite con nuove. Nell'esame del muco proveniente da mucose infiammate, fatto su larga scala, trovai sempre abbondanti cellule caliciformi prive di nucleo, più scarse quelle che ne erano fornite (1). Per una analoga produzione

---

(1) In questo muco si trovano anche cellule vibratili più o meno alterate, non che delle sfere cigliate; ma senza essere, le prime, ridotte a cellule caliciformi. La eliminazione di queste cellule vibratili trova una facile spiegazione quando si pensi alle condizioni dell'epitelio vibratile di una mucosa infiammata, cioè al trovarsi in esso delle cellule vibratili limitrofe alle caliciformi, che sono eliminate, e per ciò quelle saranno male sostenute per la microscopica soluzione di continuo lasciata da queste; inoltre quando si pensi al fatto del disassociamento, o dissodamento, prodotto dalla continua, e più o meno forte, migrazione di cellule connettive semoventi, le quali si rendono all'essudato mucoso che ricopre l'epitelio.

di muco nelle cellule subrotonde dello strato inferiore dell'epitelio si producono le cellule vescicolari (Fig. XVIII, *a*, *b*). Queste cellule probabilmente scoppiano, e la goccia di muco, divenuta libera, si effonde. In questi casi si avrebbe quindi la produzione di muco nella cellula, e la eliminazione di questo con rimanenza di una cellula caliciforme; ma in altri casi, quando l'irritazione fu più leggiera (come nei casi poco dopo una debole raschiatura fatta sulla mucosa tracheale, o nei tratti della mucosa in cui la sostanza irritante ha poco agito) si trovano delle cellule che stanno eliminando una gocciola di muco (Fig. XVIII, 13) attraverso l'orlo cigliato senza la caduta di questo, e quindi senza la rimanenza di una Becherzellen. Per le precauzioni da me prese negli esami a fresco, e pel successivo controllo su preparato per dilacerazione e in sezioni trasversali, dopo trattata la mucosa con opportuni liquidi di conservazione, io non posso credere che tale emissione lenta della goccia di muco sia un fatto artificiale, ad esempio, per compressione esercitata sulla cellula; anzi crederei spiegabile il fatto, pensando che nelle irritazioni leggiere la produzione di muco nelle cellule è scarsa e si fa lentamente, per cui è possibile che venga, il muco formatosi, lentamente emesso attraverso l'orlo cigliato; mentre nei casi di infiammazione forte la rapida e abbondante produzione di muco tende a spingere in basso nucleo e protoplasma, staccando questo dall'orlo cigliato, il quale, non più rattenuto che dalla sottile lamella protoplasmatica periferica della cellula (membrana?), si lascia poi facilmente sollevare e staccare dal muco sottoposto, che aumenta in quantità.

Riguardo la produzione delle sfere cigliate, le quali furono già da varii patologi trovate in essudati catarrali di infiammazioni naturali, abbiamo opinioni disparate ed, a mio cre-

---

Negli epitelii ad un solo strato, per esempio, la sola migrazione di cellule semoventi ne procura facilmente la caduta, e perciò questo epitelio non si presta allo studio delle infiammazioni forti acute.

dere, in parte erronee. Rindfleisch le raffigura e considera come cellule purolenti (1) sviluppatesi nelle cellule epiteliali (Fig. XXX, *a; Entwicklung von Eiterkörperchen in Epithelien*); mentre, ad esempio, Cornil e Ranvier (2) le considerano come prodotte dalla segmentazione delle cellule cilindriche vibratili. L'idea di Rindfleisch, e di altri, sulla produzione endogena di corpuscoli purolenti nelle cellule epiteliali, non richiede attualmente una considerazione speciale, in quanto che tale formazione endogena fu già da Bizzozero, Volkmann e Steudener vittoriosamente combattuta, dimostrando che le cellule purolenti contrattili possono penetrare nelle epiteliali. E siccome le sfere cigliate contengono un nucleo o no, ma giammai un corpuscolo purolento, così non è ammessibile un rapporto tra la penetrazione dei corpuscoli purolenti e la formazione delle sfere cigliate. D'altra parte si è veduto antecedentemente come le cellule purolenti (nei nostri casi) veramente si innicchiano nel protoplasma e non penetrino nella cellula. Quanto alla opinione di Cornil e Ranvier, noterò che essa non è da loro dimostrata con fatti, e che lo studio della riproduzione dell'epitelio cilindrico vibratile tenderebbe a far escludere questa possibilità, poichè le cellule vibratili preesistenti non offrono che di rado assai due nuclei od altri segni della scissione, ed anche nelle infiammazioni è relativamente scarso il numero di cellule a due nuclei. Io non voglio con questo negare in un modo assoluto la vera scissione cellulare delle cellule vibratili, osservo che, stante il grandissimo numero di sfere cigliate, le quali si producono in molti casi di infiammazioni artificiali e naturali, se la scissione cellulare fosse il modo unico, o soltanto il più frequente della formazione di sfere cigliate, dovrebbe essere facilissimo il trovare cellule nelle varie fasi di questa scissione. Considerando i fatti da

---

(1) « Lehrbuch der Pathologischen Gewebelehre », 4ª edizione, pagina 55.

(2) « Manuel d'Hystologie Pathologique », pag. 47 e 653.

me osservati, e le varietà delle sfere cigliate che si producono nelle infiammazioni, io sono indotto a credere che esse abbiano non una, ma diverse origini. Alcune, quelle omogenee, prive di nucleo (Fig. XXII, 2), provengono da cellule vibratili, in cui, prodottasi una gocciola di muco, viene questa, nel modo descritto, eliminata coll'orlo cigliato. Poche altre derivano da cellule vibratili a due nuclei (Fig. XXI, *b*), il protoplasma delle quali, che sta intorno il nucleo superiore, si raggruppa sul medesimo, e si separa dal restante insieme all'orlo cigliato che si stacca; ed allora si hanno delle sfere protoplasmatiche nucleate, con rimanenza di una Becherzellen. Altre provengono probabilmente da cellule il cui corpo è assai ridotto di volume nel senso della lunghezza, fornite di un lungo prolungamento d'attacco allo strato jalino (Fig. XXII, 4, 5), il corpo delle quali, per trasudamento sieroso e per infiltrazione di corpuscoli purolenti, facilmente viene staccato dal peduncolo. Altre infine, e sono la maggior parte, provengono dalle cellule degli strati profondi, le quali, cadute qua e là le cellule vibratili superficiali, vengono spinte in alto, e quivi, resesi cigliate prima di assumere la forma cilindrica, sono, per successivi trasudamenti e migrazione di cellule connettive semoventi, facilmente staccate e rese libere nell'essudato mucoso.

III.

Infiammazione cruposa artificiale delle mucose ad epitelio vibratile.

Per chi nel 1874 e 1875 si proponeva lo studio della patologia degli epitelii cilindrici, acquistavano grandissima importanza le ricerche sperimentali su questa forma di infiammazione, poichè appunto allora si avevano osservazioni sperimentali contradditorie tra Reitz, Trendelenburg ed Oertel da una parte, e Bayer e Mayer dall'altra; tendendo i primi a togliere ogni idea di specificità all'infiammazione cruposa,

e negando i secondi la possibilità di produrre, colle iniezioni di ammoniaca nella trachea di animali, un vero crup artificiale. Poichè infine allora avevano molto valore le idee di Wagner e Buhl, i quali ammettevano che le pseudomembrane crupose *non sono il prodotto di un essudato fibrinoso*, come nelle pleuriti, pericarditi, peritoniti; *sibbene un derivato dalla degenerazione fibrinosa delle cellule epiteliche* (1). Io quindi ho allora istituite molte esperienze appunto per contribuire alla soluzione di queste due quistioni, cioè *se il crup della trachea fosse da considerarsi una infiammazione specifica; se l'epitelio tracheale avesse alcuna o nessuna parte alla produzione della pseudomembrana.* Ora, in questa memoria, non troverei utile riferire minutamente le singole esperienze riguardanti questioni, che dopo il 1875 furono da altri nuovamente trattate, ma stimo più conveniente il riprodurre qui soltanto le conclusioni da me già state pubblicate nella seconda comunicazione preventiva (2), potendo così dimostrare la parte che io ebbi in tale studio; ed in proposito farò antecedentemente rilevare come io fin d'allora *avessi sperimentalmente dimostrato che, non solo l'epitelio non ha parte alcuna, ma la sua mancanza* (raschiatura dell'epitelio tracheale) *dà luogo ad una pseudomembrana limitata al tratto depitelizzato, che quindi la caduta di esso è condizione necessaria per la produzione della pseudomembrana stessa.*

Ecco i risultati di quelle esperienze:

1° *Se per fistola tracheale s'introduce nelle vie aeree*

---

(1) Wagner che studiò il processo di degenerazione fibrinosa specialmente negli epitelii pavimentosi, ma che lo estese anche ai cilindrici, fornisce nelle sue figure delle imagini, riguardanti i primi stadii, che sono perfettamente eguali a quelle che offrono le cellule pavimentose, in cui le cellule semoventi infiltrate nell'epitelio hanno prodotto delle nicchie, e che io studiando l'infiammazione di mucose ad epitelio pavimentoso ottenni isolate in discreto numero.

(2) « Contribuzione alla Patologia generale del tessuto epitelico cilindrico » (L'*Osservatore*, *Gazzetta delle Cliniche*, luglio 1875).

del cane dell'ammoniaca debolissima o diluita, non si ottiene che una forte iperemia con abbondante essudato *mucoso* (infiammazione catarrale acuta);

2° Se s'introduce dell'*ammoniaca forte* (22° B), l'animale muore dopo 28 a 60 ore, e si riscontrano sulla trachea pseudomembrane bianco-grigie d'uno spessore vario, fino a 2 millimetri, le quali talora rivestono l'intera superficie della mucosa tracheale a guisa di tubo, talora invece appaiono sotto forma di grandi placche sparse qua e là. Sono lassamente adese alla mucosa, consistenti, e non si stirano in filamenti come il muco. Esaminate fresche al microscopio, in preparati per dilacerazione, constano di un reticolo di fibre bianche-lucenti, nelle cui maglie stanno delle cellule semoventi. L'acido acetico fa tosto scomparire il reticolo di fibre. Trattasi quindi non di un essudato catarrale, ma di *vere* pseudomembrane fibrinose, che si comportano con questo reagente, e colle soluzioni di cloruro sodico, come le pseudomembrane crupose naturali dell'uomo. Le sezioni verticali della laringe e trachea in corrispondenza delle pseudomembrane, artificialmente prodotte, lasciano scorgere altri punti di somiglianza col crup naturale dell'uomo, quali: la caduta dell'epitelio, di cui rimangono poche cellule intorno agli sbocchi dei condotti ghiandolari; il sollevamento della pseudomembrana in corrispondenza di questi condotti ghiandolari pel secreto mucoso che non può versarsi sulla superficie della mucosa, e infine la particolare lucentezza che offre nel suo assieme la pseudomembrana, e l'intima struttura della medesima, specialmente una disposizione stratificata del reticolo, cioè vi sono delle trabecole più grosse che continuano per lungo tratto in direzione parallela alla mucosa, mandando trabecole più piccole in alto ed in basso, le quali si anastomizzano con quelle inviate dalle altre grosse e parallele, che stanno superiormente ed inferiormente;

3° In un caso ho osservato la coesistenza di abbondanti bacterii e micrococchi, che apparivano già macroscopicamente sotto forma di piccole macchie bianchiccie sparse qua e là

sopra la pseudomembrana, e, verso la fine della trachea e sui grossi bronchi, nei luoghi ove non esisteva pseudomembrana. Ma in questo caso il cane era morto da qualche ora, mentre in altri casi, in cui i cani furono uccisi nel periodo dell'agonia, e prima, mancavano affatto. Credo quindi interamente accidentale questa coesistenza, e ciò dimostra anzi più sempre, come, preparato un terreno opportuno, i micrococchi e bacterii introdotti con l'aria inspirata, vi si moltiplichino prodigiosamente. Non per questo però si potrà dire che essi abbiano esistito fin da principio, ed essi, e non l'ammoniaca, abbiano prodotto il crup;

4° Anche iniettando direttamente nella trachea dei cani, mediante un trequarti esploratore e siringa, 4 a 6 grammi di una soluzione di tartaro emetico al 4 $^0/_0$ ho ottenuto grosse pseudomembrane fibrinose; mentre in molte altre esperienze, iniettando soltanto 10 a 15 goccie della stessa soluzione, produceva una semplice infiammazione senza pseudomembrana. E non solo con mezzi *chimici*, ma anche con mezzi *meccanici*, cioè colla raschiatura della mucosa tracheale, ho potuto produrre delle pseudomembrane crupose. Qui pure, a seconda che la raschiatura della mucosa era leggiera o forte, l'essudato che veniva prodotto era *catarrale semplice* o *cruposo*.

Ora, concludendo, se si può artificialmente produrre con comune irritante, l'ammoniaca, una *vera forma d'infiammazione cruposa*, e se, usando della medesima sostanza diluita, si produce nello stesso animale (*nei cani*) una comune infiammazione catarrale, parmi non si dovrebbe esitare a togliere al crup ogni idea di specificità. L'aver ottenuto la produzione di un essudato *cruposo* o *catarrale*, a seconda che si faceva sulla mucosa una raschiatura forte o debole, dimostra ancora come, *indipendentemente da azioni chimiche, la natura dell'essudato stia in relazione colla forza dell'irritazione, e quindi le irritazioni deboli dànno essudato catarrale; le forti, un essudato cruposo.*

Quanto alla cosidetta degenerazione fibrinosa di Wagner,

il fatto esperimentale del prodursi pseudomembrane in seguito a depitelizzazione semplice e nei limiti precisi del tratto depitelizzato, basterebbe a non farla più ammettere; ma oltre ciò molti fatti ne la contraddicono, e cioè: 1° se le pseudomembrane derivassero da questa degenerazione, che, stando alle figure di Wagner, non porta alla distruzione del nucleo, si dovrebbe avere nello spessore delle grosse trabecole di quelle dei nuclei; ciò che non si osserva mai. 2° Lo spessore delle pseudomembrane è troppo grande in confronto di quello dell'epitelio da cui deriverebbe. 3° Si hanno pseudomembrane su piaghe granuleggianti, quindi prive di epitelio. 4° Le pseudomembrane crupose, perchè costituite da un reticolo di fini filamenti fibrinosi, trattate con acido acetico si sciolgono completamente, mentre ciò non dovrebbe avvenire, se esse derivassero da cellule epiteliali, in cui avviene la degenerazione fibrinosa in singoli punti, poichè avrebbero un reticolo costituito dai residui cellulari protoplasmatici, che non si sciolgono con quell'acido.

Quindi è ormai indiscutibile che nelle infiammazioni crupose per la violenza dell'irritazione l'epitelio si mortifica e cade; ed in *nessun modo diretto contribuisce a produrre la pseudomembrana fibrinosa,* anzi si deve credere che la sua caduta, la quale precede la formazione della pseudomembrana, è una condizione necessaria per la essudazione di fibrina.

IV.

Alterazioni del Tessuto Epitelico cilindrico nella tubercolosi.

Nella infezione tubercolare che offre localizzazioni in mucose provvedute di epitelio cilindrico o vibratile, si osservano delle alterazioni, che, se possono a primo aspetto destare sorpresa, trovano però una sicura spiegazione nei due processi già descritti della *riproduzione* e dell'*infiammazione*. Abbiamo infatti delle alterazioni dell'epitelio, che si possono porre nella serie delle alterazioni infiammatorie comuni, qui però

dovute all'azione irritante speciale del bacillo, la quale è piuttosto lenta, ma continuata, e per ciò dà luogo ad un'infiammazione secondaria cronica; e delle altre alterazioni dovute ad azioni meccaniche, relative allo sviluppo di noduli tubercolari in prossimità dell'epitelio, od a parziale processo infiammatorio più forte, le quali producono una circoscritta caduta dell'epitelio, cui tosto seguono tentativi di riproduzione da parte dell'epitelio vicino alla soluzione di continuo, e quindi, seguendo la neoproduzione di cellule epiteliali le stesse leggi già notate per la riproduzione in seguito ad artificiali depitelizzazioni, si forma al posto del vecchio epitelio cilindrico disassociato, e poi caduto, un *epitelio pavimentoso.* Tale trasformazione, sebbene rimanesse inesplicabile, fu dapprima da Foerster (1) riscontrata nelle infiammazioni della laringe, croniche di lunga durata, e da lui chiamata *Metamorfosi dermoide*, poichè oltre all'aversi un epitelio di rivestimento che ha i caratteri di epitelio pavimentoso, constatava ancora che la mucosa aveva assunto una struttura papillare. Più tardi (1872) il dottor Wahlberg (2) trovava, non nelle infiammazioni semplici della laringe, ma intorno alle ulceri tubercolari delle corde vocali superiori un vero epitelio pavimentoso, e notava come questo cambiamento di forma si osservi anche quando, non essendo l'epitelio perforato, ma solo assottigliato, l'ulcera tubercolare sta sviluppandosi. Egli vuole inoltre trovare in queste alterazioni dell'epitelio qualche cosa di specifico, non dovendosi, secondo lui, ritenerle come un prodotto di un semplice processo infiammatorio.

Le mie osservazioni fatte sulla laringe, trachea, grossi e medii bronchi in molti casi di tubercolosi cronica, che mi venivano gentilmente offerti dal compianto collega prof. Colomiatti, mi fecero constatare che, non solo intorno alle ulceri delle corde vocali superiori, ma in qualunque punto della

(1) « Handbuch d. speciell. pat. Anat. », vol. II, pag. 321.

(2) « Das tuberkulöse Geschwür im Kehlkopfe » (*Medizinische Jahrbücher von Stricker.* 1872, fasc. III, pag. 238).

mucosa tracheale esistevano dei noduli tubercolari, l'epitelio in corrispondenza del nodulo si era trasformato da cilindrico vibratile stratificato in pavimentoso. A questi noduli tubercolari superficiali, corrisponde un piccolo rialzo emisferico, il quale, studiato in sezioni verticali, appare formato dal nodulo, che risulta di una cellula gigantesca con cellule epitelioidi (generalmente poco ben conservate) e di cellule linfoidi; dal connettivo della mucosa molto infiltrato di cellule semoventi, il quale è in corrispondenza di questo rialzo tappezzato da epitelio pavimentoso stratificato, che va, ai lati del rialzo, grado grado assumendo i caratteri normali di epitelio vibratile. I noduli tubercolari nella trachea appaiono poco ben conservati, per cui non è sempre facile il dimostrare la tipica struttura del nodulo; però in tratti di trachea, appartenente ad individui tubercolosi, nei quali tratti non si osservano noduli, e solo una moderata infiltrazione di leucociti, si trova la mucosa ricoperta per una grande estensione da epitelio pavimentoso. In tali casi l'epitelio trasformato presenta un aspetto analogo all'epidermide; cioè esso è composto di uno strato profondo di cellule ovali, a grosso nucleo, dirette in modo d'aver il massimo diametro perpendicolare alla superficie dello strato jalino, su cui poggiano; a questo strato succedono varii altri di cellule più grandi, poligonali, con nucleo rotondo, granuloso, circondato da più abbondante protoplasma; infine altri strati di cellule appiattite, col massimo diametro parallelo alla superficie della mucosa: queste cellule superficiali piatte in molte sezioni appaiono qua e là in parte sollevate, come si ha nell'epidermide, od altro epitelio pavimentoso stratificato, i cui strati più superficiali si desquamano. Questo epitelio trasformato offre un'altezza uguale a quella dell'epitelio cilindrico normale, e solo appare qua e là per breve tratto assottigliato per desquamazione degli strati superficiali. La superficie inferiore di questo epitelio presenta una leggiera ondulazione, cui corrispondono eguali rialzi ed abbassamenti alterni della superficie superiore, per la qual cosa si tratterebbe di semplici ripiegature,

od ondulazioni dell'epitelio. In qualche piccolo tratto si ha maggiormente l'apparenza di zaffi epiteliali insinuantisi nel connettivo della mucosa; però tra questi non si osserva una vera papilla vascolare come nel derma. Questo cambiamento delle forma tipica dell'epitelio si verifica costantemente anche all'intorno delle ulceri tubercolari della trachea, alcune delle quali sono coperte da una pseudomembrana fibrinosa.

Nei grossi bronchi (4 casi) e nei medii (2 casi) si osservano pure dei rialzi circoscritti della mucosa, rivestiti di epitelio pavimentoso stratificato, cui corrisponde un nodulo tubercolare (Fig. XXX). Esaminando l'epitelio in questa figura si rileva tosto la perfetta somiglianza tra questo e l'epitelio che si è riprodotto in seguito ad artificiali depitelizzazioni; solo qui ha un maggiore spessore, in parte anche perchè la sezione riuscì non perfettamente perpendicolare alla superficie, ma un po' obliqua. Intorno alle ulceri dei grossi e medii bronchi, le quali sono qui assai rare, si ha la stessa trasformazione dell'epitelio, notata per le ulceri tubercolari della mucosa tracheale. Io ho finora dimenticato di esaminare casi di infiammazioni croniche della mucosa laringea, tracheale e bronchiale non tubercolari, ma credo per fermo che il trovarsi questa trasformazione immancabilmente nelle stesse mucose appartenenti ad individui tubercolosi, non può assolutamente escludere che in processi infiammatorii semplici, purchè forti e capaci di produrre la parziale caduta dell' epitelio, volgendo a guarigione, non possano dar luogo alla trasformazione dell'epitelio, la quale, come nei casi delle depitelizzazioni, sarà naturalmente temporaria. Gti individui che superarono il colera, e muoiono poco dopo per malattia accidentale, fornirebbero un materiale prezioso per tale ricerca.

Dopo questo risultato costante della trasformazione dell'epitelio nella mucosa delle vie aeree prese da tubercolosi, era naturale il verificare se nelle altre mucose tappezzate da epitelii cilindrici semplici, si avverasse lo stesso fatto. E allora (nel 1875) mi si porgeva occasione di studiare due casi di tubercolosi dell'utero e delle tube faloppiane, uno dei quali

debbo alla gentilezza del professore Bizzozero, alla cui collezione privata apparteneva, e l'altro mi provenne dalla Clinica Medica di Torino, allora diretta dal compianto prof. Rovida. Nel primo caso il processo tubercolare era molto avanzato; l'epitelio di rivestimento della cavità dell'utero in gran parte caduto, mentre esisteva nelle tube faloppiane, e l'epitelio ghiandolare esisteva anche nelle ghiandole dell'utero. Nel secondo caso era meno avanzato il processo, e avendolo avuto dal cadavere potei studiare l'epitelio anche a fresco. Coi preparati per dilacerazione a fresco, in questo caso, si isolavano numerosi elementi epiteliali *molto grandi* e *assai appiattiti*, tra i quali altri somiglianti, ma più piccoli. Hanno i primi una figura tendente alla esagonale, sono forniti generalmente di due, tre o più nuclei centrali, ovali e vescicolari, con uno o due nucleoli distinti; il protoplasma cellulare, finamente granuloso, contiene numerosi corpuscoli sferici, a riflesso alquanto giallastro, e di uniforme grandezza (Fig. XXIX, *b*, *c*, *d*, *e*). Trattandoli con acido acetico, tali elementi cellulari diventavano pallidi e trasparenti, poichè i corpuscoli si sciogievano nell'acido, e si dimostravano quindi di natura albuminoide. Oltre a queste cellule grandi, si osservavano elementi perfettamente sferici, a grossi granuli, che impedivano di scorgere bene il nucleo. Alcuni (specialmente appartenenti alle tube) avevano in un punto un prolungamento simile a quello delle cellule superficiali di un epitelio vibratile stratificato, e, all'estremità opposta, traccie dell'orlo cigliato, da cui però erano cadute le ciglia; contenevano pur esse dei granuli giallo-splendenti, però qui il trattamento coll'acido acetico faceva scomparire molti granuli (albuminoidi), ma ne lasciava molti giallastri, che erano delle goccioline adipose. Si avevano inoltre molte cellule cilindriche, prive di ciglia, rigonfiate, deformate, che, dopo il trattamento coll'acido acetico, contenevano ancora molte goccioline adipose (Fig. XXIX, *f*). Infine si trovavano isolati dei lembetti di epitelio a *cellule pavimentose assai piatte*. — Le sezioni verticali della mucosa appartenente al corpo e al fondo dell'utero dimostrarono, in am-

*

bidue i casi, la esistenza di numerosi noduli tubercolari (a diverso grado di sviluppo), di cui alcuni superficiali avevano prodotto dei rialzi molto rilevanti (a guisa di papille o villosità) sulla superficie della mucosa, i quali erano ricoperti talora da un unico strato di cellule *pavimentose assai piatte* ed a grosso nucleo, che nella sezione verticale era un po' protuberante; talora invece da *due* o *tre* strati di cellule *pavimentose meno piatte*. Anche dove il nodulo tubercolare aveva già fatto cadere l'epitelio e stabilita così un'ulcera microscopica, l'epitelio ai lati di questa presentava l'aspetto di epitelio pavimentoso per una variabile estensione.

L'epitelio delle ghiandole tubulari della mucosa dell'utero può pure subire questa trasformazione. Intanto in quasi tutte le sezioni perpendicolari alla superficie della mucosa, si scorgono i tubi delle ghiandole enormemente dilatati (specialmente verso il loro fondo cieco) da numerosi corpi sferici a grossi granuli, già notati nei preparati per dilacerazione, non che dalle cellule grandi a grossi granuli, pure descritte, e da corpuscoli mucosi e cellule desquamate, epiteliche cilindriche in degenerazione grassa. Frequentemente poi lungo la parete ghiandolare (o meglio nel tessuto connettivo interghiandolare) si scorge uno o più noduli tubercolari, ed, in corrispondenza di questi, un rialzo, verso il lume della ghiandola, il quale è rivestito di epitelio a *cellule piatte pavimentose* (Fig. XXXI). Ai lati di questo rialzo si ha un graduale passaggio dalle cellule normali epiteliali cilindriche (ora non vibratili), a cellule che man mano diventano più basse, ed infine pavimentose vere. In molti punti il nodulo ha perforato lo strato epiteliale trasformato, e si è prodotta un'ulcera, ai lati della quale si ha epitelio pavimentoso.

Nelle tube faloppiane vi sono noduli tubercolari più recenti e meno numerosi, perciò meglio si prestano allo studio di questa parziale trasformazione dell'epitelio.

Dall'intestino non potei avere buoni preparati, poichè nell'uomo, l'epitelio poco dopo la morte, si stacca e si distrugge; e negli animali non mi fu dato finora di trovare casi di tu-

bercolosi o di processi infiammatorii cronici dell'intestino. Però ultimamente in alcuni casi di tubercolosi del fegato, diffusa ai dotti biliari nell'uomo e nel coniglio, ho potuto constatare la trasformazione dell'epitelio nei grossi dotti biliari. Per cui è da ammettersi che anche nell'intestino, fornito di eguale epitelio, si debba avere lo stesso fatto.

Che tale trasformazione non sia l'effetto della compressione esercitata dai noduli tubercolari è certo, poichè in molti casi, da me esaminati, di grossi miomi e miofibromi sottomucosi dell'utero, i quali dovevano aver esercitato una forte compressione sull'epitelio, si aveva l'epitelio di rivestimento a cellule vibratili normali.

Da queste osservazioni si può dedurre:

1° Che nel processo tubercolare delle mucose ad epitelio cilindrico e vibratile, semplice o stratificato, si osserva la trasformazione parziale di questo in una forma di epitelio pavimentoso semplice o stratificato;

2° Che questa trasformazione talora è limitata a tratti microscopici, corrispondenti ad uno, o pochi noduli tubercolari, talora invece è estesa a larghi tratti (trachea) senza che nella mucosa si trovino noduli tubercolari, od evidenti residui di questi;

3° Che tale trasformazione non dipende dalla compressione esercitata dai noduli, poichè si ha anche dove non è dimostrabile la presenza di questi, ma è il risultato della neoformazione di cellule epiteliali che, originando dalle preesistenti, sostituiscono le cellule cadute o distrutte (per degenerazione adiposa), e che nel loro sviluppo, seguendo la norma che regola la riproduzione di questi epitelii, assumono il carattere di cellule epiteliali pavimentose;

4° Che perciò tale trasformazione non è qualche cosa di speciale (collegato alla natura specifica dell'infezione tubercolare); ma che trova la sua spiegazione nelle alterazioni dell'infiammazione secondaria, e nel processo di riproduzione degli epitelii cilindrici. Che infine è lecito credere che in

comuni infiammazioni, quando queste sieno così forti da produrre la caduta di alcuni tratti dell'epitelio di rivestimento, o in talune infezioni (colèra, crup secondario alla difterite), in cui ha luogo questa abbondante o limitata caduta dell'epitelio, si possa produrre una somigliante trasformazione.

Dicembre 1883.

Spiegazione delle Figure.

Tavola I.

Fig. I. Cellula vibratile dello stato superficiale in tumefazione torbida, appartenente all'epitelio dei bordi di una soluzione di continuo praticata nella trachea di coniglio (14 ore dopo la depitelizzazione — Camera lucida — Ingr. 350.

NB. — Le cellule isolate nelle Fig. I alla XIII compresa, appartengono alla stessa esperienza notata nella Fig. I.

Fig. II. Cellula somigliante alla precedente, con una nicchia quasi completa nel protoplasma poco sopra il nucleo; ed incavature nella estremità inferiore dovute alle cellule dello strato profondo. — Ingr. 240.

Fig. III. Due somiglianti cellule, di cui una tiene innichiato nel protoplasma 3 cellule connettive semoventi. — Ingr. 240.

Fig. IV. Gruppo di cellule con prolungamenti diretti in uno stesso senso ed offrenti alla base del loro corpo una grande incavatura. — Camera luc. — 350.

Fig. V. Cellula somigliante a corpo più breve e con due grandi infossature. — Id. — 350.

Fig. VI, VII, VIII e IX. Cellule analoghe a corpo più breve con grande infossatura; a nucleo in alcune diretto trasversalmente, e ad estremità dirette quasi orizzontalmente ed, in alcune cellule, lamelliformi (VII e IX). — Ingr. 350.

Fig. X. Un lembetto di epitelio neoformato, veduto in *a* e *b* sotto due faccie. — Ingr. 240.

Fig. XI. Altro lembetto somigliante, con limiti cellulari un po' più distinti. — Ingr. 240.

Fig. XII. Lembetto di cellule piatte a losanga; *a* due cellule riunite per una loro estremità; *b* cellula a nucleo con strozzamento a cifra otto; *c* con 2 nuclei; *d* con nucleo in scissione. — Ingr. 350.

Fig. XIII. Le due cellule *a* della figura precedente a più forte ingrandimento (520, obb. immers. omogenea).

Fig. XIV. Sezione verticale della mucosa tracheale in corrispondenza di una soluzione (al terzo giorno) dell'epitelio.

a ammasso di cellule epiteliali neoprodotte ostacolate dalla pseudomembrana; *b* epitelio pavimentoso di neoformazione che deriva dall'ammasso *a* e si ripiega sulla pseudomembrana; *c* pseudomembrana fibrinosa; *d* dotto ghiandolare escretore con tratto di epitelio di rivestimento, da esso derivante. — Ingr. 140; figura ridotta a metà ingrandimento.

Fig. XV. Sezione verticale di trachea di coniglio in corrispondenza della depitelizzazione 14 ore dopo praticata (Vedi la spiegaz. nel testo).

Fig. XVI. Preparato per dilacerazione di epitelio tracheale tre giorni dopo l'iniezione di tintura di jodio. — *a* cellula in tumefazione torbida priva di ciglia (esaminata a fresco); *b* cellula somigliante trattata con ac. acetico; *c* stessa cellula dopo essere stata 24 ore in liquido di Müller. — Ingr. 350.

Fig. XVII. Gruppo di due cellule che racchiude una Becherzelle.

Fig. XVIII. Gruppo somigliante con cellula dello strato profondo, resa vescicolare.

Fig. XIX. *a* cellula vescicolare trattata con l'ematoxilina; *b* somigliante cellula con un breve peduncolo.

Fig. XX. Sezione verticale di trachea di cane, nella quale si iniettarono 8 goccie di tintura di jodio, 44 ore dopo. — *a* cellule vibratili superficiali a protoplasma con grossi granuli; *b* una grossa vescicola posta nello strato profondo dell'epitelio, attraverso la quale si travedono le estremità delle cellule vibratili; *c* cellula dello strato profondo con corpo cuneiforme che manda un'estremità assottigliata fino a livello della superficie libera.

Fig. XXI. Cellule isolate della stessa esperienza. — *a* cellula col nucleo con protoplasma a grossi granuli; *b* cellula a due nuclei, di cui il superiore è vicino all'orlo ed in direzione trasversale; *c* cellula che ha perduto l'orlo cigliato ed emette una grossa goccia di muco; *d* cellula in tumefazione torbida; *e* cellula che pare stia per dar luogo ad una sfera cigliata priva di nucleo; *f* sfera cigliata alquanto oblunga; *g*, *h* sfere mucose rivestite da velamento protoplasmatico.

Fig. XXII. *a* e *b* due sfere cigliate trovate in un essudato escreato da un cane, nella cui trachea si era iniettata una soluzione di tartaro stibiato.

Cellule ottenute dall'epitalio tracheale dello stesso cane; 1) gocciola omogenea; 2) sfera cigliata omogenea senza nucleo; 2′) sfera che emette goccioline jaline; 2″) sfera con granuli e vacuoli; 3) sfera granulosa con nucleo, emettente una sferetta jalina; 3′) sfera a protoplasma con grossi granuli che mascherano il nucleo nucleolato; 4) e 5) due cellule il cui corpo è assai ridotto di volume, fornite di lunghissimo prolungamento; 6) e 7) cellule a protoplasma con grossi granuli e nucleo spinto verso l'orlo cigliato; 8) gruppo di tre cellule, di cui la mediana ha due nuclei con protoplasma raggruppato intorno al superiore; 9) cellule vibratili con due cellule semoventi innicchiate nel protoplasma ai lati del nucleo; 10) cellule in tume-

fazione torbida con orlo cigliato poco distinto; 11) cellula in tumefazione torbida con zona chiara intorno il nucleo non dovuto a doppio contorno di questo; 12) e 13) cellule con uno o molti grandi vacuoli.

TAVOLA II.

FIG. XXIII. Cellule isolate di epitelio tracheale irritato con olio di crotontiglio (16 a 18 ore dopo l'iniezione); *a* cellula tumefatta fortemente granulosa con vacuoli alla parte superiore del nucleo, il quale è omogeneo poco colorabile coi comuni mezzi; *b*, *c*, e *d* cellule analoghe con grandi vacui (probabili nicchie di cellule semoventi).

FIG. XXIV. *a* due sfere omogenee mucose; *b*, *c*, *d*, *e*, *f*, varie forme di sfere cigliate trovate nel 1° stadio della corizza acuta.

NB. — Dalla II alla IX Fig. l'ingrandimento è di 300 circa, essendo state copiate ad occhio.

FIG. XXV. Sezione verticale di mucosa tracheale irritata con olio di crotontiglio; *a* epitelio di rivestimento; *b* connettivo della mucosa infiltrato di globuli rossi (emorragia); *c c* essudato fibrinoso che solleva fortemente ed in totalità l'epitelio di rivestimento; *d*, *d'* due pustole formatesi nello spessore dell'epitelio, il cui strato superiore è sollevato e con cellule disassociate, gli strati profondi compressi, rimangono in posto, limitando una cavità contenente cellule purulenti; *e* dotto ghiandolare tagliato obliquamente; *f* vaso capillare dilatato, tagliato obliquamente; *g*, *g* stravasi sanguigni che infiltrano il connettivo della mucosa; *h*, *h'* vani prodotti per disassociazione delle cellule vibratili; *m* distacco dello strato superiore di cellule vibratili dal sottoposto.

FIG. XXVI. Sezione verticale della trachea di cane — iniezione d'olio di crotontiglio; produzione di vescicole intraepiteliali a contenuto siero-fibrinoso; *a a* cellule superficiali vibratili in tumefazione torbida, staccate e fortemente allontanate, con stracciamento della loro porzione inferiore, dalle cellule dello strato inferiore *b*; *c c'* cavità della vescicola a contenuto siero-fibrinoso, ed in *c'* con due cellule epiteliali che stirate nell'allontanamento dello strato superiore, cui erano connesse, hanno assunto una forma stellata; *d* strato jalino; *e* connettivo della mucosa con abbondanti stravasi di sangue.

FIG. XXVII. Cellule dell'epitelio tracheale ottenute isolate in casi di tubercolosi, ed aventi un nucleo in scissione, e due, tre e quattro nuclei.

FIG. XXVIII. Cellule isolate negli stessi casi: 1) contenente un globulo rosso sotto il nucleo; 2) contenente un corpicciuolo colorato dal carmino, ma di natura non determinabile; 3) cellula priva di ciglia e che porta una cellula semovente innicchiata nel protoplasma; 4) e 5) cellule con varii vacuoli sopra e sotto il nucleo; 6) *idem* con un solo grande vacuolo sopra il nucleo, e 7) anche un piccolo vacuolo sotto; 8), 9) e 10) cellule somiglianti in cui il nucleo è depresso in corri-

spondenza del vacuo; 11) cellula con grandissimo vacuo che occupa tutta la porzione cellulare sottoposta al nucleo; 12) e 20) cellule caliciformi; 13 e 14) cellule che emettono una gocciola omogenea; 15) cellula che emette una grande massa granulosa (protoplasma) nucleata; 16) cellula con due nuclei in cui il protoplasma tende a raccogliersi intorno al superiore; 17) cellula somigliante col nucleo superiore più vicino all'orlo cigliato ed a protoplasma che lo circonda già in parte separato dal restante; 18) e 19) due cellule che offrono un leggiero restringimento del protoplasma, tra nucleo ed orlo cigliato quasi da far credere ad una separazione della porzione superiore di protoplasma, se non si tratta di cellule alquanto incurvate.

Fig. XXIX. Tubercolosi dell'utero e tube faloppiane — cellule isolate. — *a* sfera cigliata; *b*, *c*, *d*, *e* cellule contenenti corpuscoli grossi splendenti; *f* cellula dell'epitelio della tuba faloppiana dopo il trattamento con acido acetico, goccioline adipose non sciolte.

Fig. XXX. Tubercolo dei grossi bronchi — limitata trasformazione dell'epitelio. — Sezione verticale in corrispondenza di un nodulo tubercolare; *a* epitelio vibratile stratificato; *b* connettivo della mucosa fortemente infiltrato di cellule semoventi; *d* nodulo tubercolare con cellula gigante; *e* tratto di epitelio pavimentoso corrispondente ad un rialzo della mucosa. — Ingr. 200.

Fig. XXXI. Tubercolosi dell'utero — Cl. medica di Torino 1875. Sezione longitudinale di un dotto ghiandolare della mucosa uterina, vicino una parete del quale si ha un nodulo tubercolare; *a* epitelio della parete del dotto dal lato del nodulo tubercolare, il quale va gradatamente facendosi basso finchè in *a*, ove corrisponde il vertice di questo rialzo, diventa pavimentoso; *b* mucosa fortemente infiltrata di cellule semoventi; *c* nodulo tubercolare a cellule giganti molto grandi; *d* epitelio normale (senza ciglia) dell'altra parete del tubo ghiandolare, con incavatura corrispondente al rialzo della parete opposta.

Tav. I

Fig. 1
Fig. 2
Fig. 3
Fig. 4
Fig. 5
Fig. 6
Fig. 7
Fig. 8
Fig. 9
Fig. 10
Fig. 11
Fig. 12
Fig. 13
Fig. 14
Fig. 15
Fig. 16
Fig. 17
Fig. 18
Fig. 19
Fig. 20
Fig. 21
Fig. 22

Lit. Salussolia, Torino